Protective Role Of Folic Acid In Oxidative Stress Induced By Methionine Over Load On Electro Cardio Graph On Femal New Zealand Rabbits.

الدور الوقائي لحامض الفوليك للاجهاد التأكسدي المستحدث من فرط الميثيونين على المخطط الكهربائي للعضلة القلبية في إناث الأرانب النيوزلندية .

الكناني ، رقية كريم محمد و عبد اللطيف ، سعد حمد و البازي ، وفاق جبوري
جامعة كربلاء- كلية التربية / قسم علوم الحياة

الخلاصة

قسمت 18أنثى أرنب نيوزلندية بالغة عشوائياً الى ثلاثة مجاميع ،ضمت المجموعة الواحدة 6 حيوانات ، المجموعة الأولى Group1 G1 جرعت الماء فموياً ولمدة شهر واحد وأستخدمت كمجموعة سيطرة ، أما حيوانات المجموعة الثانية Group2 G2 فقد جرعت يومياً 100 ملغم /كغم ميثيونين ولمدة شهر واحد ، في حين جرعت أرانب المجموعة الثالثة G3 Group3يومياً 100 ملغم /كغم ميثيونين و0.07 ملغم/كغم حامض الفوليك ولمدة شهر واحد.تم سحب الدم كل عشرة أيام لقياس تركيز هرمون الأستيروجين وتم تسجيل مخطط القلب Electro Cardo Gram (ECG) بعد كل عشرة أيام من التجربة .وأظهرت النتائج حدوث ارتفاع معنوي($P\leq0.05$) في تركيز الاستيروجين و أظهرت نتائج ECG حدوث إنخفاض معنوي($P\leq0.05$) في معدل ضربات القلب و زيادة معنوية ($P\leq0.05$)في طول الفترة QRS وطول الفترة QT في المجموعة المعاملة بالميثيونين G2 ، في حين لوحظ وجود إرتفاع معنوي($P\leq0.05$) في معدل ضربات القلب وإنخفاض معنوي($P\leq0.05$) في طول فترةQRS وطول الفترة QT في المجموعة المعاملة بالميثيونين وحامض الفوليك G3

SUMMARY

Eighteen adult female were divided into three equal groups (6/ group) and were treated for one month as follows: first group (control) G1,which were intubated ordinary tap water, second treated group (G2) , animals in this group were intubated orally with 100mg / kg B.w of methionine for one month ,while the third group(G3) were handled in G2 plus oral intubation of folic acid (0.07mg / kg B.w). fasting blood samples were collected each 10 days for measuring Estrogen hormone, Electro cardio graphy was recording for rabbits after each 10 days of treatment .The results conducted that Asignificant increas($P<0.05$)in Esterogen hormone concentration and a significant decrease ($p<0.05$) in heart rat and a significant increase ($p<0.05$) in QRS and QT interval in (G2) . While treatment of animals with folic acid caused a significant increase ($p<0.05$) in heart rat and a significant decrease ($p<0.05$) in Esterogen hormone concentration and QRS and QT interval in (G3).

المقدمة

الميثيونين من الأحماض الأمينية الأساسية التي تحتوي على الكبريت ، وهذا الحامض الأميني يتواجد في مختلف البروتينات أو يحضر صناعيا" . كما يستخدم كأحد المضافات الغذائية أو الدوائية(1), يشتق الميثيونين وبصورة أساسية من البروتين الغذائي مثل ، الرز أو الكازائين أو الأجبان أوالبيض أو اللحم أو الدواجن أوالأسماك(2) يعتبر الميثيونين المصدر الرئيسي للكبريت للكثير من المركبات الضرورية في الجسم ويستخدم الكبريت لنمو الشعر و الجلد ، وللكبريت دور مهم في أنتاج اللسيثين (lecithin) المهم لخفض الدهون في الكبد (3) وللميثيونين أهمية في إذابة أومنع تكوين حصى الكلى (urolithiasis) (4) ، ويعد فرط الميثيونين أحد العوامل الأساسية التي تؤدي الى حدوث خلل في أيض الهوموسيستين(Hcy Homocystin)حيث يتراكم مؤديا" الى حدوث حالة زيادة تركيزالهوموسيستين في الدم . Hyperhomocystinemia(HHcy) (5) التي ممكن أن تحدث أيضا"بسبب نقص في العوامل الضرورية لأيض الميثيونين مثل الفيتامينات B9- B6-B12(6), وقد أكدت كثير من الدراسات إن HHcy تعد عامل خطورة للأصابة بأمراض الشرايين التاجية (Coronaryarteriesdisease) وإحتشاء العضلة القلبية (Myocardial infraction) (7،8) وتسببHHcy الكرب التأكسدي (OxidativeStress) من خلال تكوين الجذور الحرة مثل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)إذ تفقد الطبقة الطلائية للأوعية الدموية وظائفها الطبيعية ويحصل تأكسد موضعي لها مما يؤدي الى زيادة جهد التأكسد في النسيج الوعائي والذي يكون ناتج من عجز البطانة الداخلية من أنتاج (eNo) Endothial nitricoxide ، وتقوم بأنتاج جذر الأوكسيجين الفعال وخاصة Superoxide بواسطة إنزيم

وإن الزيادة في إنتاج الجذور الحرة يؤدي الى إنخفاض في تركيز الكلوتاثيون Endothelialnitric oxide synthase (ببتيد ثلاثي) يعمل ككاسح للجذور الحرة وله دور دفاعي ضد التحطم الخلوي بواسطة التأكسد بواسطة إنزيم Glutathione وإستنزاف هذا الببتيد يزيد من إحتمال حدوث أمراض القلب(9،10). إن حامض الفوليك هو من GSH-Peroxidase الفيتامينات الضرورية للجسم يحصل عليه الجسم من الغذاء لعدم قدرته على تصنيعه ، وهو من الفيتامينات الذائبة بالماء . ويستخدم لعلاج بعض الأمراض ،تلعب الفولات دور العامل المساعد (co- enzyme) في كثير من التفاعلات حيث تكون الفولات كمستقبل وواهب لذرة كاربون واحدة خلال تفاعلات متنوعة مثل أيض الأحماض الأمينية والأحماض النووية(11،12) وللفولات دور في أيض الأحماض الأمينية حيث تكون كعامل مساعد في بناء الميثيونين من الهوموسيستين بوجود فيتامين.B12(13) ومن التأثيرات البايولوجية لنقص معدلات هذا الفيتامين في الجسم حدوث نقص في بناء الميثيونين وأرتفاع معدلات Hcy في الدم و حدوث حالة HHcy والتي تشكل عامل خطورة لحدوث أمراض القلب الوعائية (14،15،16) وبسبب التأثيرات الضارة لفرط الميثيونين ودوره في إحداث ضرر في القلب ونظرا"لقلة الدراسات التي تناولت تأثير فرط الميثيونين على مخطط القلب الكهربائي فقد هدفت هذه الدراسة الى معرفة تأثيرفرط الميثيونين ودورحامض الفوليك على الأجهاد التأكسدي الناتج عنه من خلال قياس المعايير الفسلجية التالية :

1- تركيز هرمون الأستيروجين في مصل الدم .
2- معدلات النبض .
3- طول موجة QRS .
4- طول موجة QT .

المواد وطرائق العمل :

استعمل في هذه الدراسة 18من اناث الأرانب النيوزلندية البالغة أعمارها (8-9) أشهر ومتوسط أوزانها 1.400 - 1.500 كغم ، وقد تم شراء هذه الحيوانات من السوق المحلية وتم أيوائها في أقفاص معدة لهذا الغرض في البيت الحيواني التابع لجامعة كربلاء – كلية التربية تحت ظروف تهوية مناسبة وغذاء مكون من العليقة الحيوانية أعطي بصورة حرة ad libitum وبدرجة حرارة 25م ، واعتمدت الأضاءة الطبيعية طول مدة الدراسة الممتدة من بداية شهر كانون الثاني وحتى بداية شهر شباط من العام 2010 وبواقع 10 ساعات ضوء و14 ساعة ظلام وقد تركت الحيوانات 10 أيام لكي تتأقلم مع الظروف المشار اليها أعلاه قبل أجراء التجربة .أما مدة التجربة فقد استغرقت شهر واحد من شهركانون الاول الى شهركانون الثاني. وزعت الحيوانات عشوائيا على ثلاث مجاميع متساوية المجموعة الواحدة 6 حيوانات ، المجموعة الأولى (G1) جرعت الماء فموياً ولمدة شهر واحد وأستخدمت كمجموعة سيطرة ، أما حيوانات المجموعة الثانية (G2) فقد جرعت يومياً 100 ملغم /كغم ميثيونين ولمدة شهر واحد(17) ، في حين جرعت أرانب المجموعة الثالثة (G3) يومياً 100 ملغم /كغم ميثيونين و0.07 ملغم/كغم حامض الفوليك ولمدة شهر واحد(18) وقد تم التجريع في الساعة التاسعة من صباح كل يوم .وتم سحب الدم من الحيوانات بعد تجويعها طول فترة الليل وإستخدام المصل لقياس تركيز هرمون الأستيروجين باستخدام جهازMinividasوتم القياس في مختبرالدراسات العليا في كلية التربية جامعة كربلاء بأستخدام عدة فحص خاصة بهرمون الأستيروجين (Biomerieux,Germany)، وتم تسجيل المخطط الكهربائي للقلب (Electro cardio graphy ECG) لكل حيوان بواقع مرة واحدة كل عشرة أيام أثناء مدة المعاملة باستخدام جهاز التخطيط الكهربائي (Marqutte cardio Serv,German) ونظم الجهاز بحيث كان إرتفاع الملي ڤولت الواحد يعادل إزاحة عن الخط الأساسي مقدارها 20 مليمتر وبلغت سرعة سير الورقة (5 سم / ثانية) .إعتمد تسجيل المخطط الكهربائي للقلب على إستعمال قطبين فعاليين اللذين يعبر عنهما ب standerd biopolar limb,Ll,Lll,Llll

تم إستخدام الطرف الخلفي الأيمن للحيوان كعازل أرضي لتقليل التدخلات الكهربائية وإستخدمت ألواح أقطاب المسارات المستخدمة في الانسان بعد تحويرها بحيث أصبحت ملائمة للأستخدام الخارجي في الأرانب . تم حلاقة الشعر وتم وضع اللوح عليها . تم حساب طول فترة QRS (ملي . ثانية) وطول فترة QT (ملي . ثانية) وتم حساب تردد القلب ضربة / دقيقة باستخدام عداد النبض المحور من قبل (19) وهو جهاز مكون من سماعة طبية ودائرة ألكترونية ومضخم صوت . حيث يتم وضع السماعة الطبية الملحقة بالجهاز على المنطقة الصدرية للحيوان وبذلك تعمل الدائرة الألكترونية على تحويل الموجات الصوتية (نبضات القلب) الى وحدات رقمية تظهر على شاشة الجهاز ويتم ضبط العداد على نقطة الصفر بواسطة زر التحكم بالتصفير ،وتم تثبيت الحيوان على سطح منضدة وربط السماعة الطبية الى الجهة الصدرية ولتلافي عوامل الخوف والفزع يترك الحيوان بمفرده في مكان هادئ و خافت الأضاءة وبعيد عن الأصوات لمدة 5-10 دقيقة. تم تحليل النتائج على وفق نموذج التصميم العشوائي الكامل(Complet randomized design CRD) بأستخدام إختبار F للأستدلال على المعنوية ، وإستخدام إختبار أقل فرق معنوي (Least Significant differenceL.S.D) لأظهار معنوية النتائج ، وتم إستخراج المتوسط الحسابي (Mean M) والخطأ القياسي (Standaard Error S.E) . علماًإن التحليل الأحصائي تم بأستخدام البرنامج الأحصائي الجاهز SPSS .

النتائج

تشيرنتائج الجدول(1)الى وجود إرتفاع معنوي(P<0.05)في مستوى تركيزهرمون الأستيروجين في المجموعةG2 بالمقارنة مع المجموعةG3 وG1 ،ووجودإنخفاض معنوي(P<0.05)في المجموعةG3 بالمقارنة مع G2.في حين لم يلاحظ وجود فروق معنوية في تركيزالهرمون في المجموعةG3 بالمقارنة مع المجموعة G1 وباستمرارفترة التجربة. ومن جانب أخرلم يكن للفترة الزمنية تأثيرمعنوي على تركيزهرمون الاستيروجين في المجموعةG2 ، في حين لوحظ وجودتأثيرمعنوي

(P<0.05)للفترة الزمنية في المجموعةG3 ويتضح هذا التأثيرعند مقارنة التراكيزفي العشرة أيام الاولى والثانية من التجربة مع العشرة أيام الاخيرة.

بينما أظهرت نتائج جدول(2) إنخفاض معنوي(P<0.05)في معدلات النبض في المجموعةG2 بالمقارنة مع G3وG1 ،كما يشيرالجدول الى وجودإرتفاع معنوي (P<0.05)في المجموعةG3 بالمقارنة مع المجموعةG2 ،ويلاحظ هذا التأثيرخلال العشرة أيام الاولى والثانية من التجربة في المجموعة G3 ،حيث كان الارتفاع غيرمعنوي في هذه المجموعة(G3) في العشرة أيام الثالثة من التجربة وكان للفترة الزمنية تأثيراًمعنويا(P<0.05)وبمستويات مختلفة في المجموعة G2 وG3 .

يتبين من الجدول(3) وجودإرتفاع معنوي(P<0.05) في طول الموجة QRS في المجموعةG2 بالمقارنة مع المجموعةG3 وG1 ،وإنخفاض معنوي(P<0.05)في المجموعةG3 بالمقارنة مع المجموعةG2 ،ويلاحظ هذا التأثيرخلال العشرة أيام الاولى والثانية من التجربة في المجموعةG3 حيث كان الانخفاض غيرمعنوي في هذه المجموعة في العشرة أيام الثالثة من التجربة .ولم يكن للفترة الزمنية تأثيرا"معنويا"على طول الموجة باستمرارفترة التجربة.

وأظهرت نتائج الجدول(4) وجودإرتفاع معنوي(P<0.05)في طول الموجة QTفي المجموعةG2 بالمقارنة مع المجموعةG3 وG1 ،وإنخفاض معنوي(P<0.05)في المجموعةG3 بالمقارنة مع المجموعةG2 ،ويلاحظ هذا التأثيرخلال العشرة أيام الاولى والثانية من التجربة في المجموعةG3 حيث كان الانخفاض غيرمعنوي في هذه المجموعة في العشرة أيام الثالثة من التجربة .ولم يكن للفترة الزمنية تأثيرا"معنويا"على طول الموجة باستمرارفترة التجربة.

جدول(1) تأثيرالتجريع اليومي للميثيونين وحامض الفوليك على مستوى تركيزهرمون الأستيروجين بيكوغرام / ديسي لترفي إناث الأرانب النيوزلندية

المجموعة / الفترة الزمنية	مجموعة السيطرة G1 بيكوغرام/ديسي لتر.المعدل±الخطأالقياسي	المجموعةالمعاملة بالميثيونين G2 بيكوغرام/ديسي لتر.المعدل±الخطأالقياسي	المجموعة المعاملة بالميثيونين وحامض الفوليكG3 بيكوغرام/ديسي لتر.المعدل±الخطأالقياسي
بعد عشرة أيام	.1797±.0046 Aa	.2451±.0113 Ba	.1878±.0045 Aa
بعد عشرين يوم	.1789±.0043 Aa	.2467±.0091 Ba	.1957±.0031 Aa
بعد ثلاثين يوم	.1806±.0037 Aa	.2523±.0099 Ba	.2080±.0037 Cb
المجموع الكلي	.1797±.0022 A	.2480±.0055 B	.1972±.0029 C

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 6 / مجموعة .
الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية أفقيا"تحت مستوى P<0.05
الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

جدول(2) تأثيرالتجريع اليومي للميثيونين وحامض الفوليك على معدلات النبض ضربة/دقيقة في إناث الأرانب النيوزلندية

المجموعة / الفترة الزمنية	مجموعة السيطرة G1 ضربة /دقيقة المعدل±الخطأ القياسي	المجموعة المعاملة بالميثيونين G2 ضربة/دقيقة المعدل±الخطأالقياسي	المجموعة المعاملة بالميثيونين وحامض الفوليكG3 ضربة/الدقيقة المعدل±الخطأالقياسي
بعد عشرة أيام	260.5±5.685 Aa	207.67±10.045 Ba	193.17±4.246 Ca
بعد عشرين يوم	256.5±5.104 Aa	163.67±14.518 Bb	198.5±2.094 Ca
بعد ثلاثين يوم	237.17±15.11 Aa	180.5±4.201 Ba	206.0±2.0 Bb
المجموع الكلي	251.39±5.851 A	183.94±7.185 B	199.22±2.054 C

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 6 / مجموعة .
الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية أفقيا"تحت مستوى P<0.05
الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

جدول(3) تأثيرالتجريع اليومي للميثيونين وحامض الفوليك على طول الموجة QRSملي ثانية في إناث الأرانب

المجموعة / الفترة الزمنية	مجموعة السيطرة G1 طول الموجة/ملي ثانية.المعدل±الخطأالقياسي	المجموعة المعاملة بالميثيونين G2 طول الموجة/ملي ثانية.المعدل±الخطأالقياسي	المجموعة المعاملة بالميثيونين وحامض الفوليكG3 طول الموجة/ملي ثانية.المعدل±الخطأ القياسي
بعد عشرة أيام	28.5±1.088 Aa	42.33±1.382 Ba	36.0±1.844 Ca
بعد عشرين يوم	28.33±.919 Aa	43.0±1.125 Ba	35.0±1.317 Ca
بعد ثلاثين يوم	25.67±4.695 Aa	45.33±.760 Ba	37.33±.558 Ba
المجموع الكلي	27.5±1.568 A	43.56±.682 B	36.11±.766 C

المعدل±الخطأ القياسي ،n =6/مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية أفقيا"تحت مستوى P<0.05

الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

جدول(4)تأثيرالتجريع اليومي للميثيونين وحامض الفوليك على طول الموجة QT ملي ثانية في إناث الأرانب

المجموعة / الفترة الزمنية	مجموعة السيطرة G1 طول الموجة/ملي ثانية.المعدل±الخطأ القياسي	المجموعة المعاملة بالميثيونين G2 طول الموجة/ملي ثانية. المعدل±الخطأ القياسي	المجموعة المعاملة بالميثيونين وحامض الفوليكG3 طول الموجة/ملي ثانية.الخطأ القياسي
بعد عشرة أيام	97.72±3.0050 Aa	114.2033±3.2809 Ba	105.1833±2.709 Aa
بعد عشرين يوم	89.083±3.1221 Aa	112.25 ±5.5760 Ba	103.5±2.855 Ca
بعد ثلاثين يوم	89.267±4.2871 Aa	114.0017±6.010 Ba	104.84±2.949 Ba
المجموع الكلي	91.9428±2.150 3 A	113.485±2.773 B	104.5072±1.550 C

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 6 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية أفقيا"تحت مستوى P<0.05

الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

المناقشة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن التجريع الفموي اليومي للميثيونين 100 ملغم / كغم لمدة 30 يوم أدى الى حدوث إرتفاع معنوي (P < 0.05) في تراكيز هرمون الأستيروجين ، وقد يعود سبب هذا الأرتفاع الى حدوث فرط الكوليستيرول في الدم hyperchlosterlemia الناتجة من فرط الميثيونين . حيث يعتبر الكوليستيرول الوحدة الاساسية لتخليق الأستيروجينات (20) حيث إن HHcy تلعب دور في زيادة بناء الكوليستيرول من خلال المشاركة في ترجمة وإستنساخ 3-hydroxy – 3 – methylgluaryl co enzyme A rductase وهو الأنزيم المسؤول عن البناء الحياتي للكوليستيرول (21) وإنخفاض معنوي (P < 0.05) في معدلات النبض وقد يعود سبب هذا الأنخفاض الى حدوث موت لجزء من عضلة القلب بسبب قلة كمية الأوكسجين الواصلة إليها وبسبب النقص الحاد في كمية الدم الذي يصل لعضلة القلب تفقد المنطقة المتضررة قدرتها على التقلص وتوصيل الجهد الكهربائي (22) أو قد يعزى السبب الى تحرر الجذور الحرة مثل H2O2 نتيجة لحدوث HHcy الذي يؤدي الى تحطم البطانة الداخلية ، ويسبب H2O2 تشبع الدهون مثل LDL وتحرر الأواصر المزدوجة لهذه الدهون حيث تميل هذه الدهون

الى الترسب داخل الأوعية الدموية مما يؤدي الى تحفيز إستجابة مناعية حيث تقوم خلايا macrophage بأبتلاع هذه الدهون وتكوين خلايا الرغوة Faom cells في الوعاء الدموي مما يؤدي الى حدوث إنسداد في الوعاء الدموي وإنخفاض في كمية الدم الواصلة للقلب(23). أو قد يعزى السبب الى الأنخفاض في تركيزالأنزيم glutathione(GSH) بسبب المعدلات العالية للميثيونين داخل الخلية حيث تعمل هذه الكميات العالية للميثيونين على إحداث خلل في الأنزيم المسؤول عن تحول Hcy الى cystien وهو (cystathionien – B- synthase) فلا يتحول Hcy الى cystien ويتراكم مكون HHcy ونقصان في معدلات cystien وبالتالي نقصان في معدلات أنزيمGSH الذي يعمل ككاسح للجذور الحرة مثل H2O2 (24). و أشارت الدراسة الحالية إن التجريع الفموي اليومي لحامض الفوليك 0.07 ملغم / كغم لمدة 30 يوم سبب إرتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدلات النبض وقد يكون سبب هذه النتيجة هو إختزال حامض الفوليك لتركيزHcy والتقليل من إنتاج الجذور الحرة التي زادت مستوياتها في الجسم بعد حدوث HHcy أو قد يكون دور حامض الفوليك ناتج من زيادة مستويات GSH الذي يعمل ككاسح للجذور الحرة (25) . و أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن فرط الميثيونين أدى الى حدوث إرتفاع معنوي ($P < 0.05$) في طول موجة QRS وقد يعزى سبب هذه النتيجة الى حالة فشل القلب الناتجة من حدوث إنسداد في أحد الأوعية الدموية نتيجة تكون Foma cells في الوعاء الدموي ،فقلت بذلك كمية الدم الواصلة للقلب وحدوث إضطراب في البطين مما أدى الى إنخفاض شدة تقلصه (26) ، وقد أكد (27) وجود علاقة إرتباط عكسي بين شدة تقلص البطين وطول فترة QRS لذلك فمن المحتمل إن حدوث الأختزال في شدة تقلص البطين أدى الى حدوث زيادة في فترة QRS .وكان لحامض الفوليك دور في التقليل من الزيادة الحاصلة في طول هذه الفترة وقد يكون سبب هذه النتيجة هو دور حامض الفوليك في مقاومة الأسباب المؤدية لحدوث فشل القلب من خلال دوره في خفض معدلات Hcy (28) . إن فرط الميثيونين ولمدة 30 يوم أدى الى حدوث إرتفاع معنوي ($P < 0.05$) في طول فترةQT وقد يعود سبب هذه النتيجة الى حدوث إرتفاع في تركيز هرمون الأستيروجين ، حيث يعمل الأستيروجين على إطالة فترة QT من خلال تأثيره على قنوات الكاليسيوم الموجودة في أغشية العضلة القلبية والتي تكون مسؤولة عن تحفيز العملية التقلصية حيث تعمل أيونات الكاليسيوم المتحررة من هذه القنوات على تحفيز التفاعلات الكيميائية التي تستحث إنزلاق خيوط الأكتين والمايوسين على بعضها البعض فيولد بذلك تقلص العضلة(29) ووجود الأستيروجين بتراكيز عالية يعمل على إختزال فعالية هذه القنوات مما يقلل من إنتشار أيونات الكاليسيوم في سايتوبلازم العضلة القلبية ويسبب إرتخاء العضلات الملساء في العضلة القلبية ومؤديا"الى إطالة ترة QT (30) .

المصادر:

1-Shoob, H. Reoger, D. and Sargen,J .(2001). Dietary methionine is involved in the etiology of neural tube defect – related pregnaneles in Gumans . Journal on nutrition., 131: 2653.

2-Sahi , A; Pan ,X ; Paul, R; Malladi ,P ; Kahli, R and Whitington, F.(2006). Roles of phosphotidylinsitol 3- kinase and osteopontin in steatosis and aminotransferase roles release by hepatocytes treated with methionine –choline deficient medium. Am. J .physiol. Gastro. Intest .physiol.liver physiol., 291(1)55-62.

3-Petrak ,D; Myslivcva, P; Man, R; Cmejla , J; Vylor, M; Elleder, V ;Vulp , C(2007). Proteomic analysis of hepatic iron overload in mice suggests deregulation of urea cycle impairment of fatty acid oxidation and changes in the methylation cycle. Am. J. physiol. Gastro. Intest. Physiol. liver physiol., 292(6):490-498

4- Wideman, R.F.; Roush, W. B.; Satnick, J.L. ;Glahn, R. P. and Oldroyd, N. O. (1989). Methionine hydroxy analog (free acid) reduces avian kidney damage and urolithiasis induced by excessdietarycalcium. J Nutr ., 119(5): 818-28.

5-Lijfering, W.M.Veeger,N.J.G.M.;Brouwer,J.L.P. and Van der Merer,J. (2007).The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemic subjects may be a result of elevated factor VIII levels.Haematol.,92:1703-1706.

6-Gupta, S.; Wang, L.; Hua, X.;Krijt.; Koich, V. and Kruger, W.(2008). Cystathionine β –synthase p.s 466l mutation causes Hyperhomocysteinemia in mice .Human Mutation., 29(8):1048-1054.

7-Rowan, E.; Dickinson , H.; Stephenns , S.; Ballard , C.; Kalaria , R.and Anne Kenny , R.(2007) . Homocysteine an post –stroke cognitive decline . Aging ., 36:339-343.

8-Haim, M.; Tanne, D.; Goldbourt, U.; Doolman, R.; Boyko, V.; Brunner, D.; Sela, B.-A. and Beha, S. (*2007).* Serum Homocysteine and long-term risk of myocardial infarction and sudden death in patients with coronary heart disease. Cardiology. , 107:52-56.

9Jamison,R.L.;Hartigan,P.;Kaufman,J.S.;Goldfarb,D.S.;Warren.S.R.;Guarino,P.D. and Gaziano,J.M.(2007).Effect of Homocysteine lowering on mortality and vascular disease

and end –stage renal disease:a randomized control trial .JAMA.,298(10):116 3-1170.
10-Tounyz, R.and Schiffrin, E. (2008). Reactive oxygen species and hypertension antioxidants and redox signaling . Eng. J . Med., 10(6):1041-1044.
11-Pfanzagle, B.; Tribl, F.; Koller, E. and Maslinger, T.(2003). Homocysteine strongly enhance metal catalyzed LDL oxidation in the presence of cysteine . Atherosclerosis. , 168:39-48.
12-Reed , M . C.; Nijhout, H. F.; Neuhouser , M . L.; Gregory, J.F.; Shan, B.; James, S.J.; Boynton,A.andUlrich,C.M.(2006) Mathematical model give in sights in to nutritional and genetic aspects of folate. Mediated one –carbon metabolism. J. Nut., 136-:2653-61.
13-Kerkeni, M.; Addad, F. and Xhauffert, M. (2006). Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and risk of coronary artery disease. Ann. Clin. Bio., 43:200-6
14- Shaw G M , O, Mallcy C D , Wasserman C R , Tolarova MM,Lammer E J.(1995).Maternal pcriconceptional use of multiritaminase andreduced risk for contruncal heat defects. AmJ Med Genel;59:536-45.
15-Bostom, A G.; Shemin, D; Baylary, p. (2000). Contrlled comparion of L-5-methyltetrahydrofolate versus folic acid for the treatment of Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patient's circulation. , 101: 2829-2832.
16-Symons, J. D.; Rutledge, J. C.; Simonsen, U. and Pattathu, R. A. (2006**).** Vascular dysfunction produced by Hyperhomocysteinemia is more severe in the presence of low folate**.** Am. J. Phys. Heart. Circ .Physio., 290(1):H181-H191.
17-Seshadri,.N.and Robinson.(2000).Homocysteine ,B vitamin and coronary artery disease .Med .Clin. North.Am., 84(1):215-237.
18-Woo,C.W. (2007). Role of Hyperhomocysteinemia in liver injury and abnormal lipid metabolism (protective effect of folic acid supplementation) . ph .D, Thesis . University of Manitoba.
19- الزبيدي،نصيرمرزة حمزة.(2006).دراسة مقارنة للعلاقة بين معدل النبض ووزن الجسم والعظام والعضلات في بعض الفقريات .رسالة ماجستير.كلية التربية، جامعة كربلاء.
20-Block, J.H. and Beal, J.M.(2004). Willson and Gisvolds Textbook of Pharmaceutical Chemistry .11th ed . Lippincott Williams and Willkins : 657-660.
21-Glueck , C.J.; Shaw, P.E.; Tracy, T.; Sieve-Smith, L. and Wang , Y.(1995). Evidence that Homocysteine an independent risk factor for atherosclerosis in hypolipidemic patient's .Am J Card.,75:132-136.
22-Gould,B.(1997).Pathophysiology For Health-Related Professions .Phildelphia.Saunders:40.
23-Badimon, J.;Zaman,A. and Helft , G .(2004) .Acute Coronary Syndromes .Pathophysiology and preventive priorities thromb.Haemostas . J., 82:997-1008.
24-الطائي ، بان محمد حسين .(2006) . دراسة فعالية متشابهات أنزيم الكرياتين كاينيز وبعض مضادات الأكسدة في المصل وكريات الدم البيض في ا لأرانب المستحدث فيها مرض السكري . رسالة ماجستير.كلية العلوم . جامعة بابل
25-Vermeulen, E. G.; Stehouwer, C. D. and Twisk, J. W R. (2000). Effect of Homocysteine lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of sub clinical atherosclerosis. a randomized , placebo controlled trail. Lancet ., 355:517-22.
26-الأسدي ، مواهب بشير جاسم .(2008) . العلاقة بين تدهور وظائف القلب وبعض التبدلات الكيموحيوية لمرضى الجهاز الدموي في كربلاء . رسالة ماجستير. كلية التربية ، جامعة كربلاء .
27-Potacova .A, Adamcova .M,Cajnakova . H, Hrbatova. L, Sterba.M, Popelova . O, Stumunek . T,Ponka . I, Gersl .V .(2007) .Evaluation of ECG Tim Inter vals in a Rabbit Model of Anthracyclin – Induced Cardiomyopathy AUseful Tool for Assessment of Cardioprotective Agents .Physiological Research. 251-254.
28-Scott, J.(2004). Homocysteine and cardiovascular risk. Am. J. Clin. Nutr., 72:333-334.
29-غايتون وهال .(2004). المرجع في الفيزيولوجيا الطبية . دار المنجد . قسم النشر الطبي : 235 .
30-Tanabe Seiko, Hata Toshio , Hiroaka M asayasu .(1999). Effects of estrogen on action potential and membrane currents in guinea pig ventricuurrents in guinea pig ventricular myocytes . Medical Research: Institute 350-451.